Aus dem Anatomischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. med. et phil. G. Wolf-Heidegger

Vergleich des phänotypischen und zellkernmorphologischen Geschlechtes bei 3029 Neugeborenen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Bernhard Wiesli

von Balterswil (Thurgau)

1962

19 62

BASEL (Schweiz) S. KARGER NEW YORK

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. G. WOLF-HEIDEGGER

Tag der Promotion:
8. März 1962

Erschienen in «Acta Anatomica», vol. 51, Nr. 4, pp. 377-383 (1962)

Acta anat. *51:* 377–383 (1962)

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. med. et phil. G. Wolf-Heidegger

VERGLEICH DES PHÄNOTYPISCHEN UND ZELLKERNMORPHOLOGISCHEN GESCHLECHTES BEI 3029 NEUGEBORENEN

von BERNHARD WIESLI

Einleitung

Seit der Entdeckung des Geschlechtschromatinkörperchens und der dadurch möglichen Erfassung des zellkernmorphologischen Geschlechts haben verschiedene Forscher die Häufigkeit einer Diskrepanz zwischen phaenotypischem und zellkernmorphologischem Geschlecht durch genaue Zahlenangaben zu erfassen versucht.

Von *Lennox* und seinen Mitarbeitern [1958] wurde die Häufigkeit des Klinefelter-Syndroms erstmals mit 1 : 10000 und mehr geschätzt, andere Forscher (*Prader* et al. [1958]) glaubten, es könnte ein Fall unter 1000 Personen der Allgemeinbevölkerung vorkommen, während für das Turnersyndrom ein Häufigkeitswert von 1 : 5000 für wahrscheinlich gehalten wurde. Ein Jahr später folgten genaue Zahlenangaben von *Moore* [1959], der als erster eine Reihe Neugeborener untersuchte. Um eine Übersicht über das Zahlenmaterial dieser und weiterer Forscher zu bekommen, wurden zunächst die verschiedenen Angaben in der Literatur von uns tabellarisch zusammengestellt. Nach diesen theoretischen Vorstudien haben wir selbst ein größeres Kollektiv von Neugeborenen des Basler Frauenspitals untersucht.

Material und Methode

Von Februar 1960 bis Mai 1961 wurden von uns am Frauenspital Basel 3029 Plazenten[1] untersucht. In dieser Zeit fanden im Gebärsaal der zweiten und dritten Klasse 4679 Geburten statt. Die Patientinnen der ersten Klasse kamen nicht zur Untersuchung. In Zeiten starker Überlastung des Personals konnten nicht alle Plazenten zur Kontrolle zurückbehalten werden, so daß also leider nicht sämtliche Geburten überprüft wurden. Das Alter der Gebärenden lag zwischen 18 und 42 Jahren; die meisten Frauen waren 20 bis 25 Jahre alt.

---

[1] Herrn Prof. Dr. *Th. Koller*, Vorsteher des Frauenspitals, danken wir herzlich für sein liebenswürdiges Einverständnis mit der Durchführung unserer Untersuchungen und für sein reges Interesse. Herrn Dr. *H. P. Klinger* bin ich für manchen wertvollen Rat und für seine stetige tatkräftige Hilfe sehr zu Dank verpflichtet.

Von jeder Plazenta entnahmen wir jeweils ein Stück Amnion, das vorsichtig vom Chorion getrennt worden war, zogen es flach auf einen Objektträger auf und fixierten es sogleich in 95 %igem Aethylalkohol. Die Präparate wurden darauf nach der Methode von *Klinger und Ludwig* [1957] mit Thionin gefärbt. Bei der Auszählung der Kerne hielten wir uns an die Richtlinien von *Klinger* [1957]. Und zwar hat *Klinger* für das Amniongewebe gezeigt, daß männliches Material durchschnittlich nur 2,1 % chromatinpositive Kerne besitzt, während solches von weiblichen Individuen durchschnittlich 91,0 % positive Kerne aufweist.

Die Kerne der Epithel- und Bindegewebeschicht des Amnions lassen sich im Vergleich zu den Kernen auf den Mundschleimhautabstrichen besser darstellen, weil andere Chromatinstrukturen nicht störend wirken und zudem sehr wenig Pyknosen vorkommen. Man erzielt somit eine raschere und sichere Diagnose. Bei eventuellem Mißlingen einer Färbung kann jederzeit ein neues Präparat hergestellt werden, da jeweils ein kleines Stück des entnommenen Amnions zur Diagnose genügt. Da zwischen männlichen und weiblichen Individuen extreme Unterschiede in der Häufigkeit des Vorkommens eines Geschlechtschromatinkörperchens bestehen, kann das zellkernmorphologische Geschlecht rasch durch reine Inspektion des Präparates bestimmt werden. Dies ist für größere Reihenuntersuchungen besonders zeitsparend.

Bei den Neugeborenen wurde auf körperliche Defekte, vor allem auf genitale Mißbildungen, geachtet.

Ergebnisse

Von den 3029 untersuchten Neugeborenen waren den äußeren Genitalien entsprechend 1563 männlich, darunter auch ein geschlechtschromatin-positiver Anencephaler. Keines der 1466 weiblichen Neugeborenen war geschlechtschromatin-negativ.

Unter 9 zum Teil schwer mißbildeten Neugeborenen (Spina bifida, Klumpfuß, Mikromelie, Cheilognathopalatoschisis, Fetus amorphus), die Anencephalen nicht miteingeschlossen, war die Häufigkeit des Geschlechtschromatinkörperchens nicht abnorm. Es wurden auch keine Mosaikstrukturen beobachtet. Bei den 11 Totgeburten (22.–40. Schwangerschaftswoche) stimmte die histologisch-mikroskopische Geschlechtsbestimmung mit den phänotypischen äußeren Geschlechtsmerkmalen überein. 1 Mongoloider wies ebenfalls ein normales, seinem Geschlecht entsprechendes Zellkern-Bild auf.

Unter den zwei Anencephalen befand sich ein Neugeborenes mit männlichem Genitale. Dieser Anencephale war bei der Geschlechtschromatinbestimmung chromatin-positiv. Das Ergebnis wurde durch Nachkontrolle an einer Hautbiopsie bestätigt.

Nicht bestimmbar waren drei Präparate, weil die Kerne des ganzen Amnions pyknotisch waren. Von diesen ließen sich zwei auch nicht mehr mit Mundschleimhautabstrichen bestimmen, da diese beiden Neugeborenen als Frühgeburten innert kürzester Zeit starben.

In elf Fällen, in denen die Bestimmung am Amnion infolge schlechter Färbbarkeit des Materials unsicher war oder das zellkern-morphologisch bestimmte Geschlecht mit den festgestellten Geschlechtsmerkmalen des Kindes nicht übereinstimmte, wurden zur Kontrolle mehrere Mundschleimhautabstriche entnommen, um die Diagnose zu sichern, da eine Verwechslung der Plazenten in diesen Fällen nicht unbedingt auszuschließen war. Die Überprüfung ergab bei zehn Fällen einen dem Geschlecht des Kindes entsprechenden Chromatinbefund. Bei einem dieser elf Fälle konnte kein Mundschleimhautabstrich mehr erhalten werden.

Besprechung

In der Literatur finden sich über die Häufigkeit kernmorphologischer und phänotypischer Geschlechtsunterschiede folgende Angaben:

I. Allgemeinbevölkerung

Unterschiede zwischen kernmorphologischen und phaenotypischen Geschlechtsbestimmungen

5 : 1911	chr.-pos.	*Moore* [1959]	0,26 %
1 : 18000	chr.-pos.	*Lennox, Ferguson-Smith* et al. Schätzung 1958	0,005 %
1 : 10000	chr.-pos.	*Lennox, Ferguson-Smith* et al. Schätzung 1958	0,01 %
1 : 1000	chr.-pos.	*Prader* et al. Schätzung 1958	0,10 %
1 : 3000	chr.-pos.	*Ferguson-Smith* [1959] Schätzung für Glasgow	0,03 %
4 : 1890	chr.-pos.	*Bergemann* [1959]	0,21 %
10 : 3000	chr.-pos.	*MacLean* (vorläufiges Ergebnis) zit. von *Harnden* [1961]	0,33 %
0 : 1800	chr.-neg.	*Moore* [1959]	0,0 %
1 : 5000	chr.-neg.	*Prader* (Schätzung 1958)	0,02 %
1 : 3000	chr.-neg.	*MacLean* [1961] Vorläufiges Ergebnis (4 mit doppeltem Sexchromatin)	0,03 %

In ausgewählten Fällen findet sich eine viel größere Differenz-Häufigkeit, wie die folgende Aufstellung zeigt:

II. Spezialklassen, psychiatrische Anstalten und Sterilitätskliniken

Unterschiede zwischen kernmorphologischen und phaenotypischen Geschlechtsbestimmungen

4 : 325	chr.-pos.	*Ferguson-Smith* [1958]	1,23 %
8 : 336	chr.-pos.	*Prader* et al. [1958]	0,24 %
1 : 600	chr.-pos.	*Ferguson-Smith* [1958]	0,166 %
8 : 663	chr.-pos.	*Ferguson-Smith* [1959]	1,20 %
6 : 900	chr.-pos.	*Shapiro*, zit. bei *Ford* [1959]	0,67 %
10 : 1252	chr.-pos.	*Mosier, Scott* [1960]	0,80 %
9 : 1018	chr.-pos.	*Ferguson-Smith* [1959]	0,88 %
3 : 342	chr.-pos.	*Chapelle* et al. [1960]	0,88 %
7 : 1556	chr.-pos.	*Israelsohn und Taylor* [1960] zit. nach *Barr, Shaver*	0,45 %
98 : 117	chr.-neg.	*Segal und Nelson* [1957] (Amenorrhoe)	83,7 %
10 : 91	chr.-neg.	*Ferguson-Smith* [1958] (Sterilität)	11,0 %
17 : 32	chr.-neg.	*Harnden und Jacobs* [1961] (Sterilität)	53,0 %
0 : 595	chr.-neg.	*Fraser* [1961] (4 mit doppeltem Sexchromatin)	0,0 %
0 : 1334	chr.-neg.	*MacLean* [1961] (9 mit doppeltem Sexchromatin) zit. nach *Harnden*	0,0 %

Die in unserem Material festgestellte Häufigkeit der Diskrepanz zwischen dem zellkernmorphologischen Geschlecht und den phänotypischen Geschlechtsmerkmalen ist somit sehr klein im Vergleich zu den vorliegenden Zahlenwerten der Literatur.

Einige Autoren berichten über das Zusammentreffen des Klinefelter- oder Turnersyndroms mit Mongolismus (*Ford* et al. [1959] oder auch mit Dystrophia myotonica (*Wyss* [1956]). Echter Hermaphroditismus und andere von den Testes abhängende Entwicklungsstörungen werden ebenfalls in diesem Zusammenhang erwähnt (*Grumbach* et al. [1957]). Von *Albright* und Mitarbeitern [1942] wird das häufige Vorkommen des Klinefelter- und Turner-Syndroms zusammen mit körperlichen Mißbildungen angegeben. Diese Defekte könn-

ten äußerlich oder visceral sein, zum Beispiel eine Coarctatio aortae. Auch Skeletanomalien wurden oft gesehen, zum Beispiel Mikrognathie, die Madelungsche Deformität am Handgelenk, Trichterbrust (*Lisser* et al. [1947], *Kosowicz* [1959]). Aus unserer Untersuchung können wir einen geschlechtschromatin-positiven Anencephalen mit äußeren männlichen Geschlechtsmerkmalen hinzufügen.

Die verschiedenen Zahlenangaben in der Literatur über die Häufigkeit des Klinefelter- oder Turnersyndroms basieren auf Untersuchungen an Mundschleimhautabstrichen, Leukocyten und anderen Körperzellen, was die Unterschiedlichkeit der mitgeteilten Häufigkeitswerte zum Teil erklären kann. Ob an Regionen gebundene Ursachen beim Auftreten dieser Syndrome noch eine Rolle spielen, kann nicht beurteilt werden.

Die Werte, die an psychiatrischen Kliniken, Sterilitätsabteilungen usw. gewonnen werden, sind sehr unterschiedlich, wie die tabellarische Zusammenfassung zeigt und um einiges höher als die Werte für die Normalbevölkerung.

Bei der Bestimmung einer Mundschleimhautprobe besteht allerdings – ebenso wie bei derjenigen eines Amnionstückes – die Möglichkeit, daß gerade ein mit den phaenotypischen Geschlechtsmerkmalen des Kindes übereinstimmender Bezirk entnommen wurde, während ein anderer Teil gerade das entgegengesetzte Geschlecht hätte aufweisen können. Das Vorkommen solcher Mosaikbildungen ist beschrieben worden (*Jacobs* et al. [1960], *Klinger und Schwarzacher* [1961]). Diese Unsicherheit in der Bestimmung konnten wir natürlich nicht ausschalten. Für das Vorliegen eines derartigen Zustandes besteht jedoch eine recht geringe Wahrscheinlichkeit.

Zusammenfassung

An 3029 Plazenten von Neugeborenen des Frauenspitals Basel wurde das Geschlechtschromatin der Amnionzellen bestimmt. Die erhaltenen Befunde wurden mit den phänotypischen Geschlechtsmerkmalen verglichen. Unter den 1563 männlichen Neugeborenen fand sich nur ein geschlechtschromatin-positiver Fall, und zwar bei einem Anencephalus, während unter 1466 weiblichen Neugeborenen keines ein geschlechtschromatin-negatives Kernbild aufwies. Die in unserem Material festgestellte Häufigkeit der Diskrepanz zwischen dem zellkernmorphologischen Geschlecht und den phaenotypischen Geschlechtsmerkmalen ist sichtlich kleiner als die in den verschiedenen Angaben der Literatur niedergelegten Relationen.

Summary

The sex-chromatin of the amnion cells was determined in the placentas of 3029 new-borns at the Women's Hospital in Basle. The results were compared with

the phaenotypical sex characteristics. Among 1563 new-born males only one sex-chromatin positive case was found. This new-born was an anencephalic. On the other hand, among 1466 new-born females not a single case of a sex-chromatin negative case was found.

The frequency with which a discrepancy occurs between the morphological sex of the cell nucleus and the phaenotypical sex characteristics is considerably less according to our findings than the various results given in the literature.

Résumé

L'auteur a déterminé la présence de chromatine sexuelle au niveau des cellules de l'amnion sur 3029 placentas provenant de la maternité de Bâle. Les résultats obtenus sont comparés aux caractères sexuels phénotypiques des nouveaux-nés correspondants. Parmi les 1563 nouveaux-nés de sexe masculin, un seul individu a présenté de chromatine sexuelle (il s'agissait d'un anencéphale), tandis que parmi les 1466 nouveaux-nés de sexe féminin on n'a trouvé aucun cas dépourvu de chromatine sexuelle. La différence entre l'image caryologique du sexe et les caractères sexuels phénotypiques est extrêmement faible dans le matériel étudié par rapport aux données de la littérature.

LITERATUR

Albright, F.; Smith, P.H. and Fraser, R.: A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. Amer. J. med. Sci. *204:* 625–648 (1942).

Barr, M.L.; Shaver, E.L.; Carr, D.H. and Plunkett, E.R.: The chromatin-positive Klinefelter Syndrome among patients in mental deficiency hospitals. J. ment. Def. Res. *4:* 89–107 (1960).

Bergemann, E.: Geschlechtschromatinbestimmungen am Neugeborenen. Schw. med. Wschr. *10:* 292–295 (1961).

Chapelle, A. de la und *Hortling, H.:* Frekvenson av Klinefelter's syndrom och gonadal dysgenesi vid oligofreni. Nord. Med. *63:* 248–256 (1960).

Ferguson-Smith, M.A.; Lennox, B.; Mack, W.S. and Stewart, J.S.S.: Klinefelter's syndrome: frequency and testicular morphology in relation to nuclear sex. Lancet *ii:* 167–169 (1957).

Ford, C.E.; Jones, K.W.; Miller, O.J.; Mittwoch, U.; Penrose, L.S.; Ridler, M. and Shapiro, A.; The chromosomes in a patient showing both mongolism and the Klinefelter syndrome. Lancet *i:* 709–710 (1959).

Grumbach, M.M.; Blanc, A.W. and Engle, E.T.: Sex chromatin pattern in seminiferous tubule dysgenesis and other testicular disorders: relationship to true hermaphrodism and to Klinefelter's syndrome. J. clin. Endocrin. *17:* 703–736 (1957).

Harnden, D.G. and Jacobs, P.A.: Cytogenetics of abnormal sexual development in man. Brit. med. Bull. *17:* 206–212 (1961).

Jacobs, P.A.; Harnden, D.G.; Court Brown, W.M.; Goldstein, J.; Close, H.G.; MacGregor, T.N.; MacLean, N. and Strong, J.A.: Abnormalities involving the X-chromosome in women. Lancet *i:* 1213–1216 (1960).

Klinger, H.P.: The sex chromatin in fetal and maternal portions of the human placenta. Acta anat. *30:* 371–397 (1957).

Klinger, H. P. and Ludwig, K. S.: A universal stain for the sex chromatin body. Stain Technol. *32:* 235–244 (1957).

Klinger, H. P. and Schwarzacher, H. G.: The topological distribution of sex chromatin positive nuclei in a 60 mm human fetus exhibiting XY/XXY mosaicism. Second Int. Cong. Human Genet. Rome 1961. (Summaries pub. by Excerpta Medica Foundation, Internat. Congr. Series No. 32, 1961).

Kosowicz, J.: Skeletal changes in Turner's syndrome and their significance in differential diagnosis. Bull. pol. med. Hist. Sci. *2:* 23–26 (1959).

Lennox, B.; Ferguson-Smith, M. A.; Mack, W. S. and Stewart, J. S. S.: Frequency of Klinefelter's syndrome and the relationship of chromatin positive and chromatin negative cases. Symposium on Nuclear Sex, edited by *W. M. Davidson and D. R. Smith.* (W. Heinemann, London 1958, p. 112).

Lisser, H.; Curtis, L. E.; Escamilla, R. F. and Goldberg, M. B.: The syndrome of congenitally aplastic ovaries with sexual infantilism, high urinary gonadotropins, short stature and other congenital abnormalities. J. clin. Endocrin. *7:* 665–687 (1947).

Moore, K. L.: Sex reversal in newborn babies. Lancet *i:* 217–219 (1959).

Mosier, H. D.; Scott, L. W. and Dingman, H. F.: Sexually deviant behavior in Klinefelter's syndrome. J. Pediat. *57:* 479–483 (1960).

Prader, A.; Schneider, J.; Züblin, W.; Francés, J. M. und Rüedi, K.: Die Häufigkeit des echten chromatin-positiven Klinefelter-Syndroms und seine Beziehungen zum Schwachsinn. Schweiz. med. Wschr. *88:* 917–920 (1958).

Segal, S. J. and Nelson, W. O.: Developmental aspects of human hermaphrodism: the significance of sexchromatin patterns. J. clin. Endocrin. *17:* 676–792 (1957).

Wyss, F.: Dystrophia myotonica und Klinefelter-Syndrom. Helv. med. Acta *23:* 578–585 (1956).

Eingegangen 15. Januar 1962

Adresse des Autors: Dr. B. Wiesli, Anatomisches Institut der Universität *Basel* (Schweiz), Pestalozzistraße 20